

■■■■ Une boîte T dans une fente palatine.

La fréquence des fentes labiales et/ou palatines (1/1500 naissances) a suscité par le passé de très nombreuses études épidémiologiques. Leurs conclusions furent généralement évasives: survenue sporadique résultant d'une interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux. Deux publications récentes font espérer une meilleure compréhension de ces défauts de fermeture des bourgeons faciaux et palatins. L'une apporte la preuve de l'implication du gène *PVRL1* dans les fentes labiales ou labio-palatines [1]. Ce gène (*poliovirus receptor like*) code pour une molécule d'adhérence exprimée pendant la période embryonnaire. Des mutations avaient été observées dans un syndrome récessif autosomique caractérisé par une fente labio/palatine associée à une dysplasie ectodermique incluant le syndrome de Zlotogora-Ogur et la dysplasie ectodermique observée dans l'île Margarita, au large des côtes vénézuéliennes [2]. Mais on vient d'apprendre que la mutation W185X, portée à l'état hétérozygote, peut aussi être à l'origine d'une fente labiale ou labio-palatine isolée, non syndromique, d'après une étude épidémiologique faite au nord du Venezuela, où la fréquence de cette mutation est élevée (1/26). La seconde publication révèle enfin le gène en cause dans la fente palatine avec ankyloglossie liée à l'X (CPX), à expression semi-dominante: les femmes peuvent être touchées [3]. La recherche, qui dure depuis presque dix ans, fut laborieuse et l'exploration de la région Xq23-q24 par l'équipe de Philip Stanier avait permis de trouver un pseudogène et un gène (*KLHL4*) [4], qui n'avaient rien à voir avec CPX. Cette même équipe vient de démontrer, à partir d'une grande famille islandaise, que le responsable est le gène *TBX22*, un facteur de transcription à boîte T, qui avait été isolé l'an passé par un groupe INSERM à Marseille [5]. Plusieurs autres mutations ont été retrouvées dans d'autres familles un peu partout dans le monde. Elles doivent toutes entraîner une perte de fonction. Le gène *TBX22* joue donc

un rôle clé dans la palatogenèse. Une étude temporo-spatiale détaillée de son expression est souhaitable pour élucider les mécanismes pathogéniques du syndrome CPX. En effet, certains supposent que le défaut primaire est le raccourcissement du frein de la langue qui renterait mécaniquement sur le développement du palais. *TBX22* n'est pas le premier gène à boîte T impliqué en pathologie humaine; rappelons, entre autres, *TBX1* dans le syndrome de DiGeorge (*m/s 2001*, n° 8-9 p. 904-6) et *TBX5* dans le syndrome de Holt-Oram (*m/s n°1*, 1997, n° 4, p. 576-80.). On sait qu'ils jouent un rôle essentiel au cours de l'embryogenèse, mais les recherches se poursuivent pour identifier les gènes cibles de ces facteurs de transcription.

- [1. Sözen MA, et al. *Nat Genet* 2001; 29: 141-2.]
- [2. Suzuki K, et al. *Nat Genet* 2000; 25: 427-30.]
- [3. Braybrook C, et al. *Nat Genet* 2001; 29: 179-83.]
- [4. Braybrook C, et al. *Genomics* 2001; 72: 128-36.]
- [5. Laugier-Anfossi F, Villard L. *Gene* 2000; 255: 289-96.]

■■■■ Hétérogénéité génétique du syndrome d'Hermansky-Pudlak.

Le syndrome d'Hermansky-Pudlak (*HPS*) est une affection récessive autosomique peu fréquente caractérisée surtout par un albinisme oculocutané et des hémorragies. Elle résulte d'anomalies des organites cytoplasmiques (corps denses des plaquettes, lysosomes et mélanosomes) [1]. Trois locus ont été découverts, situés en 10q23.1, sur le chromosome 5, et en 3q24. Le gène *HPS1*, identifié par clonage positionnel code pour une protéine transmembranaire qui doit être un composant des organites cytoplasmiques. Il correspond au gène impliqué dans la mutation *pale ear* de la souris. *HPS2* code pour la sous-unité $\beta 3A$ d'AP3, un complexe protéique impliqué dans le trafic des protéines du réseau transgolgien. Cette sous-unité est absente dans la mutation *pearl* de la souris [2] et des mutations de *HPS2* ont été

retrouvées dans deux familles de *HPS*. Un troisième gène *HPS3* vient d'être découvert au locus 3q24 [3]. Sa séquence codante ne correspond pas à celle d'une protéine transmembranaire et aucune homologie n'a été retrouvée avec les protéines déjà connues. *HPS3* est situé dans une région homologue à celle du chromosome 3 murin où se trouve le gène de la mutation *subtle gray* (se manifestant par une thrombopénie et des hémorragies) mais il ne semble pas s'agir du même gène puisque la souris *subtle gray* aurait un gène *HPS3* intact [4], ce qu'il faut à présent vérifier. Le syndrome d'Hermansky-Pudlak est très fréquent à Porto Rico, avec deux isolats, l'un dans le Nord-Ouest et l'autre au centre de l'île. Celui du Nord-Ouest correspond au gène *HPS1*, avec une mutation fondatrice provenant probablement du sud de l'Espagne. Dans la région du centre de l'île, une partie des malades, dont l'albinisme est moins marqué, a une mutation du gène *HPS3*. Il s'agit toujours de la même délétion, portant sur l'exon 1 et la région en amont. A partir de l'ancêtre commun qui a pu être retrouvé, les différentes familles d'où ces malades sont issus ont migré légèrement vers l'Est pour défricher la forêt et la remplacer par des plantations de tabac. Avec ce nouveau gène *HPS*, on peut s'interroger: pourquoi deux mutations différentes dans cette île des Antilles? Quelle est la fonction du produit du gène *HPS3*? Existe-t-il une relation entre *HPS3* et le gène voisin codant pour le phénotype *subtle gray* ou n'est-ce pas le même? Une meilleure connaissance des fonctions et des interactions éventuelles entre les trois protéines impliquées dans *HPS* permettra de mieux comprendre les mécanismes de formation, de maintenance et de fonction des organites cellulaires.

- [1. de Saint-Basile G. *Med Sci* 2000; 16: 745-50.]
- [2. Dell'Angelica EC, et al. *Mol Cell* 1999; 3: 11-21.]
- [3. Anikster Y, et al. *Nat Genet* 2001; 28: 376-80.]
- [4. Swank RF, et al. *Lab Anim Sci* 1996; 46: 56-60.]